



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 AVRIL 2021

tacrolimus

**CONFEROPORT 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg,
gélule à libération prolongée**

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement, en prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques, et en traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes.

► Quel progrès ?

Pas de progrès par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités des spécialités CONFEROPORT (tacrolimus) 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, gélule à libération prolongée.

CONFEROPORT (tacrolimus) a les mêmes indications que les autres spécialités à base de tacrolimus (cf. tableau ci-dessous). Toutes ces spécialités ont un service médical rendu important.

Le laboratoire a fourni les résultats de trois études de bioéquivalence. Ces études de méthodologie comparable (randomisées, en cross-over, en ouvert, à deux périodes, à deux bras) ont été réalisées chez des volontaires sains. Elles ont démontré la bioéquivalence entre CONFEROPORT 5 mg (tacrolimus) en gélule à libération prolongée et ADVAGRAF 5 mg (tacrolimus) en gélule à libération prolongée.

02 INDICATIONS

« Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques.
Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes. »

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les médicaments indiqués dans la prévention et/ou le traitement du rejet du greffon sont les suivants :

- anticorps anti-récepteur de l'interleukine 2 (basiliximab, indiqué uniquement dans la transplantation rénale allogénique de novo),
- antimétabolites (mycophénolate mofétil, mycophénolate sodique, azathioprine),
- inhibiteurs de mTOR (évérolimus, sirolimus),
- bélatacept (indiqué uniquement dans la transplantation rénale),
- sérum anti-lymphocytaires (immunoglobuline anti-thymocytes humains),
- corticoïdes,
- inhibiteurs de la calcineurine (ciclosporine, tacrolimus).

Les médicaments de comparaison cliniquement pertinents de CONFEROPORT (tacrolimus) sont les autres spécialités de la classe des inhibiteurs de la calcineurine (cf. tableau ci-dessous) :

- les autres médicaments à base de tacrolimus : ADVAGRAF, ADOPORT, ENVARSUS, MODIGRAF, PROGRAF et TACROLIMUS EG,
- les spécialités à base de ciclosporine : NEORAL et SANDIMMUN.

NOM (DCI) Laboratoire	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
ADVAGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes 	15/05/2019 RI	Important	Sans objet	Oui
			06/02/2008 Inscription		V (par rapport à PROGRAF gélule administré en 2 prises/jour)	
PROGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs. 	15/05/2019 RI	Important	Sans objet	Oui
			04/09/2002 Inscription		III (par rapport à la ciclosporine et à la ciclosporine micro-émulsion)	
MODIGRAF (tacrolimus) Astellas Pharma	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les adultes et les enfants transplantés rénaux, hépatiques ou cardiaques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs chez les patients adultes et enfants. 	15/05/2019 RI	Important	Sans objet	Oui
			21/10/2009 Inscription		V (chez l'adulte) IV (dans la stratégie thérapeutique en transplantation pédiatrique)	
ENVARBUS (tacrolimus) Chiesi SA	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les adultes transplantés rénaux ou hépatiques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant au traitement par d'autres immunosuppresseurs chez les patients adultes. 	18/03/2015 Inscription	Important	V (par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus)	Oui
ADOPT® (tacrolimus) Sandoz	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs 	10/01/2018 RI	Important	Sans objet	Oui
			03/10/2012 Inscription		V (par rapport à PROGRAF)	
TACROLIMUS EG (tacrolimus) EG Labo	Oui	<ul style="list-style-type: none"> - Prévention du rejet du greffon chez les transplantés hépatiques, rénaux ou cardiaques. - Traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs 	04/03/2015 Inscription	Important	V (par rapport à PROGRAF)	Oui (NC)

NEORAL (ciclosporine) Novartis Pharma	Oui	<u>Indications dans la greffe</u> Greffes d'organes solides - Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. - Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs	21/06/2017 RI	Important	Sans objet	Oui
			08/04/1998 Inscription		III Greffes hépatiques IV Autres greffes (par rapport à SANDIMMUN)	
SANDIMMUN (ciclosporine) Novartis Pharma Solution à diluée pour perfusion	Oui	<u>Indications dans la greffe</u> Greffes d'organes solides - Prévention du rejet du greffon après transplantation d'organes solides. - Traitement du rejet cellulaire chez des patients précédemment traités par d'autres protocoles immunosuppresseurs	11/04/2012 RI	Important	Sans objet	Oui

*classe pharmaco-thérapeutique ; RI : renouvellement d'inscription ; NC : Non Commercialisé ; ND : Non Disponible

Les comparateurs cliniquement pertinents de CONFEROPT (tacrolimus) dans l'indication AMM sont les médicaments cités dans le tableau.

04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

04.1 Service Médical Rendu

- Les spécialités à base de tacrolimus associées aux greffes d'organes sont administrées dans des situations cliniques présentant un caractère de gravité.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif ou curatif.
- Leur rapport efficacité/effets indésirables dans le cadre d'une association est important.
- Ces spécialités sont des médicaments de première intention dans la prévention du rejet de greffe ou de deuxième intention dans son traitement.
- Les alternatives thérapeutiques à base de tacrolimus sont nombreuses.

Intérêt de santé publique :

CONFEROPORT (tacrolimus) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux autres spécialités à base de tacrolimus.

La Commission considère que le service médical rendu par CONFEROPORT (tacrolimus) est important dans les indications de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans les indications et aux posologies de l'AMM.

▸ **Taux de remboursement proposé : 100 %**

04.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Ces spécialités n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres présentations à base de tacrolimus déjà inscrites.

04.3 Population cible

La population cible de CONFEROPORT (tacrolimus) correspond aux patients adultes en prévention du rejet du greffon chez les patients transplantés rénaux ou hépatiques, et en traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Selon les données de de l'Agence de biomédecine¹ de 2019, le nombre estimé de patients vivants avec un greffon fonctionnel au 31 décembre 2019 est de 42 409 pour le rein et 14 948 pour le foie, soit un total de 57 357 patients.

Il n'existe pas de donnée épidémiologique permettant d'estimer le nombre de patients atteints de rejet d'organe en France. Aussi la population cible de CONFEROPORT (tacrolimus) dans l'indication « traitement du rejet de l'allogreffe résistant à un traitement par d'autres médicaments immunosuppresseurs » n'est pas quantifiable.

¹ <https://rapport-annuel.agence-biomedecine.fr/>

Ainsi, la population cible de CONFEROPORT (tacrolimus) est estimée à environ 57 357 patients.

05 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 30 mars 2021 Date d'examen et d'adoption : 21 avril 2021
Présentations concernées	<u>CONFEROPORT 0,5 mg, gélule à libération prolongée</u> Boite de 30 gélules (CIP : 34009 302 237 8 9) <u>CONFEROPORT 1 mg, gélule à libération prolongée</u> Boite de 30 gélules (CIP : 34009 302 238 0 2) <u>CONFEROPORT 2 mg, gélule à libération prolongée</u> Boite de 30 gélules (CIP : 34009 302 238 2 6) <u>CONFEROPORT 3 mg, gélule à libération prolongée</u> Boite de 30 gélules (CIP : 34009 302 238 4 0) <u>CONFEROPORT 5 mg, gélule à libération prolongée</u> Boite de 30 gélules (CIP : 34009 302 238 6 4)
Demandeur	SANDOZ
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure d'octroi) : 1 ^{er} mars 2021 (procédure décentralisée)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription initiale hospitalière de 6 mois
Code ATC	L04AD02

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire